

Лефлуномид в комплексном лечении ревматоидного артрита

Ю.А. Олюнин

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Исследователи, изучавшие особенности течения ревматоидного артрита, отмечают, что за последние годы тяжесть болезни заметно уменьшилась. Такая трансформация во многом обусловлена появлением новых базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в частности, лефлуномида (ЛФ, Арава). Опыт, накопленный в ходе его десятилетнего использования в широкой клинической практике, показывает, что по терапевтическому потенциалу и переносимости ЛФ не уступает метотрексату (МТ) и, по-видимому, в будущем сможет конкурировать с этим препаратом. ЛФ обеспечивал достоверное клиническое улучшение в гораздо более ранние сроки и оказывал более благоприятное влияние на функциональный статус больных, чем МТ. ЛФ в большей степени замедлял деструкцию суставов, чем МТ, назначавшийся в сочетании с фолиевой кислотой. В целом ЛФ отличается хорошей переносимостью и вызывает побочные реакции реже, чем другие БПВП.

Leflunomide in complex treatment for rheumatoid arthritis

Yu.A. Olyunin

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

It is noted that within recent years the severity of rheumatoid arthritis has noticeably diminished, as evidenced by the studies performed. This transformation is largely caused by the emergence of new first-line anti-inflammatory drugs (FLAIDs), leflunomide (LF, Arava) in particular. The experience gained during its 10-year wide clinical application shows that LF is as good as with methotrexate (MT) in the therapeutic potential and tolerance and supposedly can compare well with this agent in future. LF provides a significant clinical improvement in much earliest periods and has a more positive effect on patients' functional status than MT. LF slows down articular destruction to a greater extent than MT given in combination with folic acid. By and large LF is well tolerated and causes adverse reactions less frequently than other FLAIDs.

Ревматоидный артрит (РА) — одно из наиболее тяжелых хронических заболеваний, которое может не только значительно ухудшать качество жизни, но и сокращать ее. Типичное для РА прогрессирующее аутоиммунное воспаление сопровождается формированием необратимых дефектов опорно-двигательного аппарата и может индуцировать возникновение тяжелой патологии внутренних органов. Вместе с тем исследователи, изучавшие особенности течения болезни, отмечают, что за последние годы тяжесть РА в целом заметно уменьшилась [1]. Это может быть связано с различными факторами, но наиболее значимой причиной, судя по всему, является совершенствование методов лечения.

Современные принципы терапии РА в основном сформировались в 90-х годах прошлого столетия. Они предусматривают максимально раннее назначение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), широкое использование их комбинаций, своевременную коррекцию лечения при его недостаточной эффективности. Реализация этих рекомендаций позволяет наиболее полно раскрыть терапевтический потенциал противоревматических средств. Огромную роль в повышении эффективности лечения РА сыграла разработка новых БПВП, которые используются в клинической практике с конца 90-х годов. Это лефлуномид (ЛФ, Арава) и биологические препараты (БП). Поскольку опыт практического использования новых препаратов был невелик, а стоимость их — довольно высока, они назначались в тех случаях, когда другие противоревматические средства оказались неэффективными [2]. Наличие большого количества таких больных и высокая эффективность новых лекарственных средств обеспечили им широкую популярность.

Опыт клинического применения БПВП, накопленный за последнее десятилетие, позволил обозначить место каждого из них в комплексном лечении РА. Впервые среди базисных препаратов были выделены две особые подгруппы — традиционные БПВП (в их числе и ЛФ) и БП. Необходимость такого разграничения была обусловлена не только способом производства и химическим составом этих лекарств, но и особенностями их практического применения.

Включение в терапевтический комплекс БП во многих случаях значительно повышает эффективность лечения, однако такое лечение стоит очень дорого, связано с риском серьезных нежелательных явлений и далеко не всегда позволяет добиться успеха. Наиболее благоприятные результаты при лечении РА наблюдаются при сочетании БП с традиционными БПВП [3]. В то же время комбинация различных БП такого эффекта не давала. Традиционная базисная терапия у значительной части пациентов сама по себе в достаточной степени снижает воспалительную активность, особенно на ранней стадии болезни. Поэтому лечение РА начинают обычно с традиционных препаратов и лишь при отсутствии эффекта добавляют БП. Место каждого из традиционных БПВП в комплексном лечении РА определяется, с одной стороны, его эффективностью и переносимостью в ходе традиционной базисной монотерапии, с другой — возможностью применения для комбинированного базисного лечения.

Сегодня золотым стандартом базисной терапии считается метотрексат (МТ) [4]. Однако результаты, полученные при экспериментальных и клинических исследованиях ЛФ, а также опыт его 10-летнего использования в широкой клинической практике показывают, что по терапевтическому потенциалу и переносимости он не уступает МТ и, по-види-

тому, в будущем сможет конкурировать с этим препаратом. ЛФ блокирует сразу несколько факторов, играющих ключевую роль в развитии воспалительных изменений и деструкции суставов. Основной компонент лечебного действия ЛФ, по-видимому, — подавление пролиферации лимфоцитов за счет снижения выработки пиримидиновых оснований [5]. Накопление лимфоидных клеток в синовиальной оболочке суставов ведет к формированию устойчивых структур, обеспечивающих персистирующее течение иммунопатологического процесса [6]. Замедление пролиферации лимфоцитов может способствовать уменьшению формирования лимфоидных агрегатов и снижению выраженности иммунных реакций в зоне поражения. ЛФ также подавляет формирование клеточных инфильтратов за счет нарушения трансэндотелиальной миграции моноклеарных клеток периферической крови [7].

ЛФ тормозит развитие иммунного процесса в полости сустава, нарушая взаимодействие Т-клеток с антигенпредставляющими клетками, что ведет к уменьшению активации Т-лимфоцитов [8]. Препарат оказывает прямое действие на деструктивный процесс, блокируя дифференцировку остеокластов, участвующих в формировании костных эрозий [9]. Снижение активности воспалительных клеток под влиянием ЛФ сопровождается значительным уменьшением выработки металлопротеиназ, опосредующих развитие деструкции суставов [10]. Противовоспалительный эффект ЛФ отчасти может быть связан с подавлением активности циклооксигеназы 2, одного из ведущих провоспалительных факторов [11]. Одновременное терапевтическое воздействие на многие звенья патогенеза РА обеспечивает, с одной стороны, уменьшение клинической симптоматики воспаления, с другой — замедление процессов деструкции суставов. Кроме того, ЛФ значительно снижает синтез сывороточного амилоида А (САА) в клетках печени [12]. У больных РА, получавших ЛФ, отмечалось значительное содержание САА в сыворотке крови [13]. Такой эффект может препятствовать развитию органной патологии, связанной с накоплением в тканях амилоида А, предшественником которого является САА [14].

Тактика клинического использования ЛФ во многом определяется особенностями его метаболизма и фармакокинетики. Препарат выпускается в неактивной форме, которая после приема внутрь трансформируется в активный метаболит А771726 [15]. Он выводится очень медленно и способен накапливаться в крови. Находящийся в организме ЛФ постоянно присутствует в циркуляции, и его лечебный эффект определяется концентрацией в плазме активного метаболита. Из крови А771726 постоянно выводится в просвет кишечника и снова всасывается в кровотоки. Содержание препарата в плазме зависит от соотношения этих процессов. При назначении ЛФ по 20 мг/сут стабильная терапевтическая концентрация может быть получена примерно через 7 нед [15].

Способность ЛФ накапливаться в кровотоке позволяет сократить время, необходимое для создания его стабильной терапевтической концентрации до 3–5 дней благодаря использованию высоких доз (100 мг/сут) в первые 3 дня лечения [16]. Такой прием позволяет получить клинический эффект гораздо быстрее. Можно блокировать обратное всасывание ЛФ, связав его в просвете кишечника при помощи активированного угля или холестирамина. Эти средства поз-

воляют очень быстро и практически полностью вывести препарат из организма.

Наиболее детальное изучение эффективности и переносимости ЛФ проводилось в трех клинических испытаниях. В одном из них ЛФ сравнивали с сульфасалазином (СС), в двух других — с МТ [17–19]. Во всех трех исследованиях применяли стандартную схему назначения ЛФ по 100 мг/сут в течение первых 3 дней и по 20 мг/сут в дальнейшем. По результатам этих исследований было сделано заключение о том, что ЛФ сопоставим по эффективности и переносимости с МТ и СС. Вместе с тем следует отметить, что ЛФ в большей степени подавлял развитие деструкции суставов, чем МТ, назначавшийся в сочетании с фолиевой кислотой [18]. ЛФ обеспечивал достоверно более благоприятные показатели функционального статуса больных, чем СС [17].

Кроме того, ЛФ обеспечивал достоверное клиническое улучшение в гораздо более ранние сроки, чем МТ и СС [17–19]. Значительное улучшение основных показателей активности РА было достигнуто уже в первые 4 нед лечения ЛФ. В ходе последующего наблюдения пациентов, включенных в клинические испытания, было показано, что ЛФ может быть с успехом использован для многолетней базисной терапии [20]. По переносимости ЛФ существенно не отличался от препаратов сравнения. Наиболее частыми побочными реакциями были диарея, тошнота, повышение активности трансаминаз, алопеция, сыпь.

Стандартная схема лечения, которая была разработана с учетом особенностей фармакокинетики ЛФ и апробирована в ходе клинических испытаний, хорошо себя зарекомендовала и в условиях широкой практики. Как и при проведении клинических испытаний, ЛФ не уступал по эффективности МТ [21]. В целом больные проявляют большую приверженность лечению ЛФ, чем терапии МТ, чему во многом может способствовать отчетливое клиническое улучшение, которое во многих случаях отмечается уже в первые недели после назначения препарата [22]. По мере накопления опыта применения ЛФ его использование в клинической практике постоянно расширяется [23].

В России ЛФ появился позже, чем за рубежом. Тем не менее, и в нашей стране уже накоплен значительный опыт его практического применения. В ходе изучения эффективности и переносимости ЛФ в российских медицинских центрах возможности препарата оценивались на том контингенте больных, который наблюдался в условиях повседневной клинической практики. При этом было показано, что, как и в контролируемых испытаниях, стандартная схема назначения ЛФ по 100 мг/сут в первые 3 дня и затем постоянно по 20 мг/сут обеспечивает значительное снижение активности РА уже в первые недели лечения [24].

Следует, однако, отметить, что реакция больных на ЛФ неодинакова. Далеко не у всех пациентов отчетливое клиническое улучшение возникает в 1-й месяц после назначения препарата. Положительная динамика показателей воспалительной активности при использовании насыщающих доз значительно усиливается на протяжении первых 4 мес лечения [25]. Если же терапию начинать с поддерживающей дозы, то этот промежуток увеличивается. Поэтому для достоверной оценки эффективности препарата может потребоваться около 4–6 мес. В более отдаленные сроки по мере продолжения лечения ЛФ способен обеспечивать дальнейшее снижение воспалительной активности, которое

сопровождается резким замедлением прогрессирования деструкции суставов [26]. В клинических рекомендациях Ассоциации ревматологов России (АРР) отмечается, что ЛФ не уступает по эффективности МТ и СС, но более благоприятно влияет на функциональный статус и реже, чем другие БПВП, вызывает побочные реакции [4].

Судя по опыту наших зарубежных коллег, частота побочных реакций может зависеть от схемы лечения. Использование ЛФ в условиях широкой клинической практики показало, что количество нежелательных явлений существенно снижается, если лечение начинать сразу с поддерживающей дозы 20 мг/сут без применения насыщающих доз [27]. При этом концентрация препарата в плазме нарастает гораздо медленнее. Клиническое улучшение отмечается в более поздние сроки, но больные лучше адаптируются к препарату и его значительно реже приходится отменять из-за побочных реакций [21, 28]. Такая тактика хорошо себя зарекомендовала у больных пожилого возраста с большим числом сопутствующих заболеваний, для которых переносимость препарата может иметь особое значение.

В то же время для пациентов с небольшой давностью болезни чрезвычайно актуальной может оказаться скорость действия препарата. В последнее время ранняя стадия РА привлекает к себе пристальное внимание исследователей. В этот период еще не успевают сформироваться необратимые изменения суставов и может быть получен максимальный эффект противоревматических препаратов, поскольку очень раннее назначение базисной терапии предотвращает развитие деструктивных изменений и функциональной недостаточности [29]. Поэтому в рекомендациях EULAR по ведению больных с ранним артритом отмечается, что такие пациенты должны поступать под наблюдение ревматолога уже в первые недели после начала болезни [30]. При этом указывается, что основанием для назначения БПВП следует считать не уточненный диагноз ревматического заболевания, а угрозу развития эрозивного артрита.

Некоторые исследователи считают, что быстрое действие ЛФ в сочетании с высокой эффективностью и хорошей переносимостью позволяет отдать ему предпочтение при выборе первого базисного препарата у больных с ранним артритом [31]. Характерное для ЛФ более раннее клиническое улучшение, по-видимому, сопровождается и более быстрым подавлением процессов деструкции суставов. Значительное снижение уровня матриксных металлопротеиназ у больных РА было зафиксировано уже после 4 мес лечения, тогда как МТ обеспечивал достоверное уменьшение этого показателя только через год [32].

В исследованиях российских ученых проблема раннего артрита также занимает одно из центральных мест. Одним из фрагментов работы, посвященной данной проблеме, стало изучение возможности применения ЛФ в качестве первого БПВП у больных с давностью заболевания до 1 года [33]. На фоне лечения ЛФ отмечалась быстрая положительная динамика самочувствия больных. Выраженный клинический ответ наблюдался в среднем через 4–6 нед после начала терапии. У подавляющего большинства больных (86,7%) зафиксировано 50–70% улучшение, в том числе более чем у 40% — клиническая ремиссия. Эти результаты позволяют рассматривать ЛФ в качестве возможной альтернативы МТ при назначении первого БПВП у больных с ранним артритом и указывают на необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

В настоящее время ЛФ рекомендуется использовать в широкой клинической практике в поддерживающей дозе 20 мг/сут [4]. Уменьшение суточной дозы до 10 мг приводит к снижению эффективности препарата [34]. Поэтому при хорошей переносимости больной должен получать ЛФ по 20 мг/сут постоянно. Снижение дозы до 10 мг/сут оправдано при возникновении побочных реакций. Если после уменьшения дозы нежелательные явления исчезают, она может быть вновь повышена до 20 мг/сут [35]. Несмотря на использование стандартной дозировки ЛФ, концентрация его активного метаболита в крови у разных больных варьирует в очень широких пределах [36]. При этом более высокая концентрация ассоциируется с достоверно более благоприятными клиническими результатами.

Эти наблюдения указывают на необходимость изучения вопроса об индивидуальной коррекции дозы ЛФ. По наблюдениям С. Fiehn и соавт., при хорошей переносимости и недостаточной эффективности обычной дозы препарата она может быть повышена до 40 мг/сут, что позволяет добиться значительного снижения воспалительной активности [37]. Благодаря длительному периоду полувыведения активного метаболита дозу ЛФ можно регулировать и более плавно. Так, если больной будет чередовать прием 20 и 40 мг/сут, средняя суточная доза составит 30 мг и такой режим лечения не вызовет резких колебаний концентрации А771726.

Для повышения эффективности лечения ЛФ может также назначаться в комбинации с другими БПВП. Основой лечебного потенциала ЛФ является подавление активности фермента дигидрооротатдегидрогеназы [5]. Остальные противоревматические препараты не совпадают с ним по механизму действия. Поэтому назначение ЛФ в комбинации с другими БПВП может способствовать повышению эффективности лечения за счет одновременного воздействия на большее число патогенетических процессов. Комбинации БПВП широко используются в клинической практике. Обычно вопрос о назначении такого лечения рассматривается в тех случаях, когда больному уже проводится базисная терапия, которая не вызывает нежелательных явлений и не дает достаточного эффекта.

При использовании комбинаций ЛФ с другими БПВП наиболее благоприятные результаты были получены при его сочетании с МТ и инфликсимабом (ИФ). Обычно МТ назначается в качестве первого БПВП, и авторы, изучавшие эффективность его комбинации с ЛФ, добавляли ЛФ пациентам, которые без эффекта получали МТ. Практиковались разные схемы приема ЛФ. В одних случаях он назначался по стандартной схеме (100 мг/сут в первые 3 дня, затем 20 мг/сут), в других — использовались более щадящие режимы (100 мг/сут в первые 2 дня, затем по 10 мг/сут с увеличением дозы до 20 мг/сут по мере необходимости либо сразу по 10 мг/сут с последующим повышением до 20 мг/сут) [38–41]. В целом больные вполне удовлетворительно переносили такое лечение. Существенного увеличения побочных реакций по сравнению с монотерапией не наблюдалось. Добавление ЛФ обеспечивало значительное повышение эффективности лечения по сравнению с плацебо. При отказе от использования насыщающих доз частота побочных реакций заметно снижалась [40]. Около 65% больных продолжали комбинированное лечение ЛФ и МТ более 2 лет [41].



Арава™

лефлуномид

Стремись к лучшему
в лечении ревматоидного
и псориатического артрита



расширяя возможности



sanofi aventis

Европейское здоровье

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).
Адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2. Тел.: (495) 721-1400. Факс: (495) 721-1411.
www.sanofi-aventis.ru

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Менее благоприятные результаты были получены при изучении комбинации ЛФ и СС [42]. В этой работе СС назначали пациентам, которые в течение полугода без эффекта получали ЛФ по стандартной схеме. По мнению авторов, добавление СС к ЛФ не имело существенных преимуществ по сравнению с заменой ЛФ на СС, хотя на фоне комбинированной терапии 50% ответ по АКР наблюдался чаще.

В большинстве случаев при проведении комбинированной базисной терапии с использованием БП больным назначается МТ. Однако у значительной части пациентов применение МТ невозможно или нежелательно (например, если больной уже получает ЛФ и хорошо его переносит либо плохо переносит МТ). В повседневной клинической практике комбинация ЛФ и БП применяется примерно в 17% всех случаев использования ЛФ и в 9% всех случаев назначения БП [43]. Как правило, при создании такой комбинации БП добавляют пациентам, которые длительное время получают ЛФ по обычной схеме. Комбинация ЛФ и БП обеспечивала резкое повышение эффек-

тивности по сравнению с монотерапией. При этом переносимость лечения была примерно такой же, как и при использовании каждого препарата по отдельности [44–47]. В то же время одномоментное назначение ЛФ и БП сопровождалось повышением частоты нежелательных явлений [48]. В этом исследовании авторы назначали ЛФ по стандартной схеме с насыщающими дозами в первые 3 дня и добавлением ИФ со 2-й недели лечения. Полученные результаты позволяют говорить о целесообразности поэтапного усиления базисной терапии, которое позволяет пациенту лучше адаптироваться к лечению.

Таким образом, за время клинического использования ЛФ он успел занять одно из ведущих мест среди БПВП. Высокая эффективность и хорошая переносимость обеспечивают возможность успешного применения ЛФ как для базисной монотерапии, так и в сочетании с другими БПВП. Способность ЛФ за короткое время эффективно подавлять активность патологического процесса позволяет говорить о целесообразности его назначения в качестве первого БПВП у больных ранним артритом.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Welsing P.M., Fransen J., van Riel P.L. Is the disease course of rheumatoid arthritis becoming milder? Time trends since 1985 in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005 Sep; 52(9): 2616–24.
2. Van Roon E.N., Jansen T.L., Mourad L. et al. Leflunomide in active rheumatoid arthritis: a prospective study in daily practice. *Br J Clin Pharmacol* 2004 Jun; 57(6): 790–7.
3. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis* 2007 Nov; 66 (Suppl. 3): iii2–22.
4. Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации. Под редакцией Е.Л. Насонова. М.: Алмаз, 2006; 118 с.
5. Rü ckemann K., Fairbanks L.D., Carrey E.A. et al. Leflunomide inhibits pyrimidine de novo synthesis in mitogen-stimulated T-lymphocytes from healthy humans. *J Biol Chem* 1998; 273: 21682–91.
6. Weyand C.M. Immunopathologic aspects of rheumatoid arthritis: who is the conductor and who plays the immunologic instrument? *J Rheumatol Suppl* 2007 Jul; 79: 9–14.
7. Grisar J., Aringer M., Kö ller M.D. et al. Leflunomide inhibits transendothelial migration of peripheral blood mononuclear cells. *Ann Rheum Dis* 2004 Dec; 63(12): 1632–7.
8. Zeyda M., Poglitsch M., Geyerregger R et al. Disruption of the interaction of T cells with antigen-presenting cells by the active leflunomide metabolite teriflunomide: involvement of impaired integrin activation and immunologic synapse formation. *Arthritis Rheum* 2005 Sep; 52(9): 2730–9.
9. Urushibara M., Takayanagi H., Koga T. et al. The antirheumatic drug leflunomide inhibits osteoclastogenesis by interfering with receptor activator of NF- κ B ligand-stimulated induction of nuclear factor of activated T cells c1. *Arthritis Rheum* 2004 Mar; 50(3): 794–804.
10. Litinsky I., Paran D., Levartovsky D. et al. The effects of leflunomide on clinical parameters and serum levels of IL-6, IL-10, MMP-1 and MMP-3 in patients with resistant rheumatoid arthritis. *Cytokine* 2006 Jan 21; 33(2): 106–10.
11. Hamilton L.C., Vojnovic I., Warner T.D. A771726, the active metabolite of leflunomide, directly inhibits the activity of cyclooxygenase-2 in vitro and in vivo in a substrate-sensitive manner. *Br J Pharmacol* 1999 Aug; 127(7): 1589–96.
12. Migita K., Miyashita T., Maeda Y. et al. An active metabolite of leflunomide, A771726, inhibits the production of serum amyloid A protein in human hepatocytes. *Rheumatology (Oxford)* 2005 Apr; 44(4): 443–8.
13. Kullich W.C., Mur E., Aglas F. et al. Inhibitory effects of leflunomide therapy on the activity of matrix metalloproteinase-9 and the release of cartilage oligomeric matrix protein in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006 Mar–Apr; 24(2): 155–60.
14. Yamada T., Okuda Y., Takasugi K. et al. An allele of serum amyloid A1 associated with amyloidosis in both Japanese and Caucasians. *Amyloid* 2003 Mar; 10(1): 7–11.
15. Prakash A., Jarvis B. Leflunomide: a review of its use in active rheumatoid arthritis. *Drugs* 1999 Dec; 58(6): 1137–64.
16. Smolen J.S., Emery P., Kalden J.R. et al. The efficacy of leflunomide monotherapy in rheumatoid arthritis: towards the goals of disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol Suppl* 2004 Jun; 71: 13–20.
17. Smolen J.S., Kalden J.R., Scott D.L. et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group *Lancet* 1999 Jan 23; 353(9149): 259–66.
18. Strand V., Cohen S., Schiff M. et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med* 1999 Nov 22; 159(21): 2542–50.
19. Emery P., Breedveld F.C., Lemmel E.M. et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000 Jun; 39(6): 655–65.
20. Kalden J.R., Schattenkirchner M., Sorensen H. et al. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: A five-year followup study. *Arthritis Rheum* 2003 Jun; 48(6): 1513–20.
21. Bettembourg-Brault I., Gossec L., Pham T. et al. Leflunomide in rheumatoid arthritis in daily practice: treatment discontinuation rates in comparison with other DMARDs. *Clin Exp Rheumatol* 2006 Mar–Apr; 24(2): 168–71.
22. Grijalva C.G., Chung C.P., Arbogast P.G. et al. Assessment of adherence to and persistence on disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with rheumatoid arthritis. *Med Care* 2007 Oct; 45(10 Suppl. 2): 66–76.
23. Lu C.Y., Williams K.M., Day R.O. Has the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs changed as a consequence of controlled access to high-cost biological agents through the Pharmaceutical Benefits Scheme? *Intern Med J* 2007 Sep; 37(9): 601–6.
24. Олюнин Ю.А., Балабанова Р.М. Определение активности ревматоидного арт-

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

- рита в клинической практике. Тер арх 2005; 5: 23–6.
25. Олюнин Ю.А., Балабанова Р.М., Маколкин В.И. и др. Динамика показателей воспалительной активности у больных ревматоидным артритом на ранних этапах базисной терапии лефлуномидом. Тер арх 2004; 5: 28–32.
26. Чичасова Н.В., Бродецкая К.А., Иголкина Е.В. и др. Опыт длительного применения лефлуномида (препарат Арава) у больных активным ревматоидным артритом. РМЖ 2005; 13(8): 518–24.
27. Siva C., Eisen S.A., Shepherd R. et al. Leflunomide use during the first 33 months after food and drug administration approval: experience with a national cohort of 3,325 patients. *Arthritis Rheum* 2003 Dec 15; 49(6): 745–51.
28. Martin K., Bentaberry F., Dumoulin C. et al. Effectiveness and safety profile of leflunomide in rheumatoid arthritis: actual practice compared with clinical trials. *Clin Exp Rheumatol* 2005 Jan–Feb; 23(1): 80–4.
29. Nell V.P., Machold K.P., Eberl G. et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004 Jul; 43(7): 906–14.
30. Combe B., Landewe R., Lukas C. et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2007 Jan; 66(1): 34–45.
31. Dayer J.M., Cutolo M. Is there a rationale to using leflunomide in early rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol* 2005 May–Jun; 23(3): 404–12.
32. Tchetverikov I., Kraan M.C., van El B., Hanemaaijer R. et al. Leflunomide and methotrexate reduce levels of activated matrix metalloproteinases in complexes with alpha2 macroglobulin in serum of rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2008 Jan; 67(1): 128–30.
33. Каратеев Д.Е. Лефлуномид в современной патогенетической терапии ревматоидного артрита. РМЖ 2007; 15(26): 2042.
34. По́р G., Strand V. Leflunomide Multinational Study Group. Efficacy and safety of leflunomide 10 mg versus 20 mg once daily in patients with active rheumatoid arthritis: multinational double-blind, randomized trial. *Rheumatology (Oxford)* 2004 Jun; 43(6): 744–9.
35. Maddison P., Kiely P., Kirkham B. et al. Leflunomide in rheumatoid arthritis: recommendations through a process of consensus. *Rheumatology (Oxford)* 2005 Mar; 44(3): 280–6.
36. Chan V., Charles B.G., Tett S.E. Population pharmacokinetics and association between A77 1726 plasma concentrations and disease activity measures following administration of leflunomide to people with rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol* 2005 Sep; 60(3): 257–64.
37. Fiehn C., Rochel E., Ho A.D. et al. Dose escalation of leflunomide (LEF) to 40 mg once daily in patients with rheumatoid arthritis and insufficient response to standard dose LEF. *Ann Rheum Dis* 2004 Jun; 63(6): 746–7.
38. Weinblatt M.E., Kremer J.M., Coblyn J.S. et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999 Jul; 42(7): 1322–8.
39. Kremer J.M., Genovese M.C., Cannon G.W. et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002 Nov 5; 137(9): 726–33.
40. Kremer J., Genovese M., Cannon G.W. et al. Combination leflunomide and methotrexate (MTX) therapy for patients with active rheumatoid arthritis failing MTX monotherapy: open-label extension of a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004 Aug; 31(8): 1521–31.
41. Dendooven A., De Rycke L., Verhelst X. et al. Leflunomide and methotrexate combination therapy in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2006 Jun; 65(6): 833–4.
42. Dougados M., Emery P., Lemmel E.M. et al. When a DMARD fails, should patients switch to sulfasalazine or add sulfasalazine to continuing leflunomide? *Ann Rheum Dis* 2005 Jan; 64(1): 44–51.
43. Kalden J.R., Antoni C., Alvaro-Gracia J.M. et al. Use of combination of leflunomide with biological agents in treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005 Aug; 32(8): 1620–31.
44. Flendrie M., Creemers M.C., Welsing P.M. et al. The influence of previous and concomitant leflunomide on the efficacy and safety of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal observational study. *Rheumatology (Oxford)* 2005 Apr; 44(4): 472–8.
45. Perdriger A., Mariette X., Kuntz J.L. et al. Club Rheumatismes et Inflammation. Safety of infliximab used in combination with leflunomide or azathioprine in daily clinical practice. *J Rheumatol* 2006 May; 33(5): 865–9.
46. Nordstrom D.C., Kontinen L., Korpela M. et al. Classic disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) in combination with infliximab. The Finnish experience. *Rheumatol Int* 2006 Jun; 26(8): 741–8.
47. Hansen K.E., Cush J., Singhal A. et al. The safety and efficacy of leflunomide in combination with infliximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004 Apr 15; 51(2): 228–32.
48. Kiely P.D., Johnson D.M. Infliximab and leflunomide combination therapy in rheumatoid arthritis: an open-label study. *Rheumatology (Oxford)* 2002 Jun; 41(6): 631–7.